

IQWiG-Berichte – Nr. 597

**Atezolizumab
(nicht kleinzelliges
Lungenkarzinom) –**

Addendum zum Auftrag A17-50

Addendum

Auftrag: A18-09
Version: 1.0
Stand: 23.02.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Atezolizumab (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Addendum zum Auftrag A17-50

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

05.02.2018

Interne Auftragsnummer:

A18-09

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG:

- Katrin Nink
- Elena Bardach
- Lars Beckmann
- Thomas Kaiser
- Gregor Moritz

Schlagwörter: Atezolizumab, Karzinom – Nichtkleinzelliges Lungen, Nutzenbewertung, NCT02008227, NCT01903993

Keywords: Atezolizumab, Carcinoma – Non-Small-Cell Lung, Benefit Assessment, NCT02008227, NCT01903993

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Vorgelegte Daten zur Studie POPLAR.....	2
2.2 Nachgereichte Daten zu immunvermittelten UE der Studie OAK.....	6
3 Zusammenfassung	7
4 Literatur	8
Anhang A – Ergebnisse der Studie POPLAR.....	9

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die vom pU nachgereichten Auswertungen der Studie POPLAR	4
Tabelle 2: Übersicht über die vom pU vorgelegten Metaanalysen der Studien OAK (gesamte Studienpopulation) und POPLAR	5
Tabelle 3: Atezolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	7
Tabelle 4: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie POPLAR	9
Tabelle 5: Ergebnisse der POPLAR-Studie zum Datenschnitt 07.04.2017	11
Tabelle 6: Subgruppen (Zeit bis zum Ereignis) – Ergebnisse der POPLAR-Studie zum Datenschnitt 07.04.2017 für Endpunkte bzw. Merkmale, für die in der OAK-Studie eine relevante Effektmodifikation vorliegt	15

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IPD	Individuelle Patientendaten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 05.02.2018 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A17-50 (Atezolizumab [nicht kleinzelliges Lungenkarzinom] – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

In seinem Dossier zu Atezolizumab hatte der pharmazeutische Unternehmer (pU) die Studie OAK in seinen Studienpool eingeschlossen, nicht aber die ebenfalls im Anwendungsgebiet relevante Studie POPLAR [2]. Im Nachgang zur mündlichen Anhörung [3] hat der pU Auswertungen zur Studie POPLAR sowie Metaanalysen auf Basis individueller Patientendaten (IPD) der Studien OAK und POPLAR übermittelt [4].

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme [5] hatte der pU zudem bereits Daten für die Studie OAK zu immunvermittelten unerwünschten Ereignissen (UE) nachgereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der Studie POPLAR sowie der Bewertung der nachgereichten Analysen zu den immunvermittelten UE der Studie OAK beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Die vom pU nachgereichten Daten beziehen sich auf die Studien OAK und POPLAR. Beide Studien untersuchen den Vergleich von Atezolizumab gegenüber Docetaxel bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die während oder nach einer platinhaltigen Chemotherapie für fortgeschrittene Erkrankung eine Krankheitsprogression hatten. Beide Studien sind daher für die Fragestellung 1 der Dossierbewertung A17-50 zu Atezolizumab relevant (Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist [1]).

Die vom pU vorgelegten Daten zur Studie POPLAR sind jedoch auch unter Berücksichtigung der nach der mündlichen Anhörung nachgereichten Auswertungen unvollständig und insgesamt nicht verwertbar. Dies wird in Abschnitt 2.1 ausführlich begründet.

In Abschnitt 2.2 werden die nachgereichten Daten zu immunvermittelten UE der Studie OAK bewertet.

Abschnitt 3 fasst die Ergebnisse der Bewertung von Atezolizumab unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A17-50 und des vorliegenden Addendums zusammen.

2.1 Vorgelegte Daten zur Studie POPLAR

Bei der Studie POPLAR handelt es sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) der Phase II, die Atezolizumab mit Docetaxel vergleicht. Die Einschlusskriterien entsprachen im Wesentlichen denen der Studie OAK. In beide Studien wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC eingeschlossen, die während oder nach einer platinhaltigen Chemotherapie (maximal 2 Therapielinien einer zytotoxischen Chemotherapie) für fortgeschrittene Erkrankung eine Krankheitsprogression erfahren haben. Ein weiteres Einschlusskriterium war ein Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 und damit ein guter Allgemeinzustand der Teilnehmenden.

In der Studie POPLAR wurden 287 Patientinnen und Patienten auf die Studienarme randomisiert, 144 Patientinnen und Patienten in den Atezolizumab-Arm und 143 Patientinnen und Patienten in den Docetaxel-Arm. Sie ist demnach deutlich kleiner als die OAK-Studie (insgesamt 1225 Teilnehmende) und umfasst ca. 19 % der für die Fragestellung 1 relevanten Patientinnen und Patienten.

Primärer Endpunkt der Studien OAK und POPLAR war jeweils das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UE.

Eine ausführliche Beschreibung der Studien- und Interventionscharakteristika der Studie POPLAR findet sich in der Dossierbewertung A17-50 [1].

Zur POPLAR-Studie können auf Basis der vom pU vorgelegten Informationen insbesondere 3 Datenschnitte¹ unterschieden werden:

- Datenschnitt vom 30.1.2015 (nach 150 Todesfällen): Dieser Datenschnitt wurde im ursprünglichen Studienprotokoll als finaler Datenschnitt definiert. In Kenntnis der Daten zu diesem Datenschnitt ([6], Protokollversion 6 vom 24.02.2015) wurde die Anzahl der notwendigen Todesfälle auf 180 erhöht und der Datenschnitt vom 30.01.2015 nachträglich als „3. Interimsanalyse“ klassifiziert [7]. Zu diesem Datenschnitt liegen einzelne Informationen im Studienbericht der POPLAR-Studie zum Datenschnitt vom 08.05.2015 vor (Details siehe unten).
- Datenschnitt vom 08.05.2015 (nach 180 Todesfällen): Dieser Datenschnitt entspricht dem in der oben genannten Protokollversion 6 neu definierten „primären“ Datenschnitt. Zu diesem Datenschnitt hat der pU Auswertungen nach der mündlichen Anhörung nachgereicht (Details siehe unten). Darüber hinaus liegt zu diesem Datenschnitt ein Studienbericht in Modul 5 des ursprünglichen Dossiers vor [7].
- Datenschnitt vom 07.04.2017: Der Anlass für diesen Datenschnitt ist unklar. Weder im Studienbericht der POPLAR-Studie, noch im Studienprotokoll, noch in den nachgereichten Unterlagen des pU findet sich ein Hinweis darauf, warum die POPLAR-Daten zu diesem Zeitpunkt ausgewertet wurden. Ebenfalls unklar ist, ob weitere Auswertungen zu anderen Datenschnitten durchgeführt wurden. Zum Datenschnitt vom 07.04.2017 hat der pU nach der mündlichen Anhörung Auswertungen nachgereicht (Details siehe unten). Ein Studienbericht liegt zu diesem Datenschnitt nicht vor.

Die vom pU nachgereichten Daten sind für alle 3 genannten Datenschnitte unvollständig. Das gilt sowohl für die POPLAR-Studie selbst als auch für die Metaanalysen der Studien POPLAR und OAK. Eine Übersicht zu den vorliegenden Informationen findet sich in den nachfolgenden Tabellen Tabelle 1 (POPLAR-Studie) und Tabelle 2 (Metaanalysen).

¹ In Modul 5 des Dossiers lag darüber hinaus ein Kurzbericht zu einem weiteren als „explorativ“ bezeichneten Datenschnitt vom 01.12.2015 vor. In diesem werden Ergebnisse zum Gesamtüberleben dargestellt, weitere Auswertungen fehlen.

Tabelle 1: Übersicht über die vom pU nachgereichten Auswertungen der Studie POPLAR

Endpunktkategorie (Endpunkte)	Ursprünglich finaler Datenschnitt („3. Interimsanalyse“) (30.01.2015) ^a	„Primärer“ Datenschnitt nach Protokolländerung (08.05.2015) ^b	Letzter verfügbarer Datenschnitt (07.04.2017) ^b
Mortalität (Gesamtüberleben)	- ^c	vorhanden (einschließlich Subgruppenanalysen)	vorhanden (einschließlich Subgruppenanalysen)
Morbidität (Responderanalysen EORTC QLC-C30 und LC13)	-	vorhanden (einschließlich Subgruppenanalysen)	vorhanden (einschließlich Subgruppenanalysen)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Responderanalysen EORTC QLQ-C30)	-	vorhanden (einschließlich Subgruppenanalysen)	vorhanden (einschließlich Subgruppenanalysen)
Übergeordnete UE- Endpunkte (Gesamtraten SUE, schwere UE [CTCAE ≥ 3], Abbrüche wegen UE)	-	- ^d	vorhanden (einschließlich Subgruppenanalysen)
Immunvermittelte UE (SUE, schwere UE [CTCAE ≥ 3])	-	- ^e	-
Spezifische UE (PT und SOC für UE, SUE, schwere UE [CTCAE ≥ 3], Abbrüche wegen UE)	-	- ^d	<ul style="list-style-type: none"> ▪ vorhanden nur für nicht schwerwiegende UE mit Unterschied ≥ 2% zwischen den Behandlungsgruppen ▪ keine PT/SOC- Auswertungen zu SUE, schweren UE, Abbrüchen wegen UE

a: Der pU hat zu diesem Datenschnitt keine Auswertungen nach der mündlichen Anhörung nachgereicht.

b: Zu diesem Datenschnitt hat der pU Auswertungen nach der mündlichen Anhörung nachgereicht; bei Angabe „vorhanden“: jeweils als Datenausgabe in Zusatzdokument, keine Aufbereitung durch den pU gemäß den in den Dossierunterlagen des G-BA formulierten Anforderungen.

c: Auswertung nur im Studienbericht zum Datenschnitt 08.05.2015 (Modul 5 des Dossiers); keine Auswertungen des pU in Modul 4 des Dossiers oder in den nachgereichten Unterlagen.

d: Nur Angaben zu Ereignisraten im Studienbericht (Modul 5 des Dossiers); keine Subgruppenanalysen; keine Auswertungen des pU in Modul 4 des Dossiers oder in den nachgereichten Unterlagen.

e: Nur Angaben zu Ereignisraten für schwere UE (CTCAE ≥ 3) im Studienbericht (Modul 5 des Dossiers); keine Subgruppenanalysen; keine Auswertungen des pU in Modul 4 des Dossiers oder in den nachgereichten Unterlagen. Zu SUE keine Daten.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 2: Übersicht über die vom pU vorgelegten Metaanalysen der Studien OAK (gesamte Studienpopulation) und POPLAR

Endpunktkategorie (Endpunkte)	Metaanalyse OAK ^a und POPLAR (Datenschnitt 30.01.2015)	Metaanalyse OAK ^a und POPLAR (Datenschnitt 08.05.2015) ^b	Metaanalyse OAK ^a und POPLAR (Datenschnitt 07.04.2017) ^c
Mortalität (Gesamtüberleben)	-	-	vorhanden (keine Subgruppenanalysen)
Morbidität (Responderanalysen EORTC QLC-C30 und LC13)	-	-	vorhanden (keine Subgruppenanalysen)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Responderanalysen EORTC QLQ-C30)	-	-	vorhanden (keine Subgruppenanalysen)
Übergeordnete UE- Endpunkte (Gesamtraten SUE, schwere UE [CTCAE ≥ 3], Abbrüche wegen UE)	-	-	-
Immunvermittelte UE (SUE, schwere UE [CTCAE ≥ 3])	-	-	-
Spezifische UE (PT und SOC für UE, SUE, schwere UE [CTCAE ≥ 3], Abbrüche wegen UE)	-	-	-

a: N = 1225, Datenschnitt: 23.01.2017

b: Der pU hat für den Datenschnitt vom 08.05.2015 der POPLAR-Studie ausschließlich Metaanalysen in Verbindung mit der Teilpopulation der OAK-Studie zum Datenschnitt 07.07.2016 vorgelegt. Dieser Datenschnitt ist für die vorliegende Bewertung nicht relevant (siehe Dossierbewertung A17-50 [1]). Davon unabhängig sind auch diese Metaanalysen unvollständig.

c: Zu diesem Datenschnitt hat der pU Auswertungen nach der mündlichen Anhörung nachgereicht; bei Angabe „vorhanden“: jeweils als Datenausgabe in Zusatzdokument, keine Aufbereitung durch den pU gemäß den in den Dossierunterlagen des G-BA formulierten Anforderungen.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Zusammenfassend sind sowohl die vom pU vorgelegten Daten zur POPLAR-Studie als auch die Metaanalysen der POPLAR- und OAK-Studie unvollständig und insgesamt nicht verwertbar. Dies gilt, ungeachtet ihrer jeweiligen grundsätzlichen Eignung, für alle 3 betrachteten Datenschnitte der POPLAR-Studie.

Die nach der mündlichen Anhörung nachgereichten Daten zur Studie POPLAR zum letzten Datenschnitt vom 07.04.2017 sind ergänzend im Anhang A dargestellt. Die vorliegenden Informationen sind zu den Ergebnissen der OAK-Studie weitestgehend konsistent, auch

hinsichtlich der Subgruppenergebnisse nach PD-L1-Status. Eine Bewertung auf Basis der Ergebnisse der OAK-Studie ist daher weiterhin möglich.

2.2 Nachgereichte Daten zu immunvermittelten UE der Studie OAK

In der Dossierbewertung A17-50 wurden zu spezifischen UE (einschließlich immunvermittelter UE) relative Risiken (RR) auf Basis der Ereignisraten herangezogen, da hierzu keine zeitadjustierten Analysen bei unterschiedlicher Beobachtungsdauer vorlagen. Für die in der OAK-Studie vorliegende Konstellation war dies möglich (siehe Dossierbewertung A17-50 [1]).

Der pU hat mit seiner schriftlichen Stellungnahme zeitadjustierte Auswertungen zu UE vorgelegt, allerdings selektiv nur zu immunvermittelten UE (einschließlich schwerer und schwerwiegender immunvermittelter UE) [5]. Eine solche selektive Änderung der Analyseart nur für einzelne UE ist verzerrungsanfällig und daher nicht sinnvoll. Die Aussagen werden daher weiterhin auf Basis der relativen Risiken getroffen.

Den vom pU vorgelegten Daten lassen sich jedoch auch die Ereignisraten zu schwerwiegenden immunvermittelten UE entnehmen, die im Dossier selbst noch nicht vorlagen. Demnach hatten in der relevanten gesamten Studienpopulation der OAK-Studie (N = 1225) zum 2. Datenschnitt vom 23.01.2017 insgesamt 36 (5,9 %) der Patientinnen und Patienten im Atezolizumab-Arm und 2 (0,3 %) Patientinnen und Patienten im Docetaxel-Arm ein schwerwiegendes immunvermitteltes UE (RR: 17,08 [4,13; 70,63]; $p < 0,001$). Das Ergebnis ist konsistent zu dem Ergebnis für schwere immunvermittelte UE und unterstützt damit auf Endpunktebene den Hinweis auf einen höheren Schaden erheblichen Ausmaßes von Atezolizumab gegenüber Docetaxel bei diesen spezifischen UE. Eine Änderung der Gesamtaussage zu Atezolizumab ergibt sich hieraus nicht.

3 Zusammenfassung

Durch die zusätzlichen Auswertungen der Studie POPLAR sowie die zusätzlichen Daten zu immunvermittelten UE der Studie OAK ergibt sich im Vergleich zur Dossierbewertung A17-50 keine Änderung der Aussage zum Zusatznutzen von Atezolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die nachfolgende Tabelle 3 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Atezolizumab.

Tabelle 3: Atezolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung ^a	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ^c
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie, für die eine Behandlung mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist ^d	Docetaxel , Pemetrexed ^e oder Nivolumab	Patientinnen und Patienten mit: <ul style="list-style-type: none"> ▪ hohem PD-L1-Status (TC 3 oder IC3): Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ▪ niedrigem PD-L1-Status (TC 0/1/2 und IC0/1/2): Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie, für die eine Behandlung mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab nicht angezeigt ist ^d	Best supportive Care ^f	Zusatznutzen nicht belegt

a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASL1, UIC2), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. Die Behandlung erfolgt palliativ. Nach Beendigung der Erstlinientherapie ist die weitere Behandlung abhängig vom Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, Erfolg und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, Begleiterkrankungen, Tumorhistologie, Treibermutationen und dem Therapiewunsch des Patienten.

b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

c: Änderungen im Vergleich zur Dossierbewertung A17-50 sind fett markiert.

d: Patientinnen und Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen sollten vor der Therapie mit Atezolizumab bereits eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben.

e: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie

f: eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität

ALK: anaplastische Lymphomkinase; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IC: Immunzelle; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TC: Tumorzelle

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Atezolizumab (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-50 [online]. 22.12.2017 [Zugriff: 04.01.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 576). URL: https://www.iqwig.de/download/A17-50_Atezolizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
2. Roche Pharma. Atezolizumab (Tecentriq): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 27.09.2017 [Zugriff: 04.01.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/314/#tab/nutzenbewertung>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Wirkstoff Atezolizumab (NSCLC): mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; stenographisches Wortprotokoll [online]. 05.02.2018 [Zugriff: 14.02.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-314/2018_02_05_Wortprotokoll_Atezolizumab_NSCLC_D-313.pdf.
4. Roche Pharma. Nachgereichte Unterlagen nach der mündlichen Anhörung zu Atezolizumab: Zusatzauswertungen zur POPLAR-Studie und IPD-Metanalysen der Studien OAK und POPLAR. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/314/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
5. Roche Pharma. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 576: Atezolizumab (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-50. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/314/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
6. Center for Drug Evaluation and Research. Tecentriq: application number 761041Orig1s000; statistical review(s) [online]. 23.12.2016 [Zugriff: 15.02.2018]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/761041Orig1s000StatR.pdf.
7. Hoffmann-La Roche. A phase II, open-label, multicenter, randomized study to investigate the efficacy and safety of MPDL3280A (anti-PD-L1 antibody) compared with docetaxel in patients with non-small cell lung cancer after platinum failure: study GO28753; primary clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.
8. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.

Anhang A– Ergebnisse der Studie POPLAR

Tabelle 4: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie POPLAR

Studie	Atezolizumab	Docetaxel
Charakteristika		
Kategorie		
Studie POPLAR	N ^a = 144	N ^a = 143
Alter [Jahre], MW (SD)	61,5 (9,2)	61,8 (9,4)
Geschlecht [w / m], %	35 / 65	47 / 53
Ethnie, n (%)		
asiatisch	23 (16,0)	13 (9,1)
weiß	110 (76,4)	116 (81,1)
andere ^b	11 (7,6)	14 (9,8)
Region, n (%)		
Nordamerika	70 (48,6)	67 (46,9)
Europa ^c	56 (38,9)	63 (44,1)
Asien	18 (12,5)	13 (9,1)
Raucherstatus, n (%)		
Nieraucher	27 (18,8)	29 (20,3)
Raucher (aktuell oder früher)	117 (81,3)	114 (79,7)
ECOG Performance Status, n (%)		
0	46 (32,4)	45 (31,7)
1	96 (67,6)	97 (68,3)
Histologie, n (%)		
platteneithel	49 (34,0)	48 (33,6)
nicht platteneithel	95 (66,0)	95 (66,4)
Vorangegangene Therapien, n (%)		
1	93 (64,6)	96 (67,1)
2	51 (35,4)	47 (32,9)
Aktueller Krankheitsstatus, n (%)		
Lokal fortgeschritten	8 (5,6)	5 (3,5)
Metastasierte Erkrankung	136 (94,4)	138 (96,5)
Anzahl der Metastasen zu Studienbeginn, MW (SD)	2,97 (1,38)	3,10 (1,39)
Lebermetastasen zu Studienbeginn, n (%)	33 (22,9)	33 (23,1)
Knochenmetastasen zu Studienbeginn, n (%)	35 (24,3)	46 (32,2)
Hirnmetastasen zu Studienbeginn, n (%)	8 (5,6)	15 (10,5)
EGFR-Mutationsstatus ^d , n (%)		
positiv	11 (7,6)	8 (5,6)
negativ	72 (50,0)	75 (52,4)
unbekannt	61 (42,4)	60 (42,0)

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie POPLAR (Fortsetzung)

Studie Charakteristika Kategorie	Atezolizumab	Docetaxel
Studie POPLAR	N ^a = 144	N ^a = 143
ALK-Translokationsstatus ^d , n (%)		
positiv	0	3 (2,1)
negativ	61 (42,4)	55 (38,5)
unbekannt	83 (57,6)	85 (59,4)
PD-L1-Status, n (%)		
TC3 oder IC3	24 (16,7)	23 (16,1)
TC0/1/2 und IC0/1/2	120 (83,3)	120 (83,9)
Therapieabbruch ^e , n (%)	k. A.	k. A.
Studienabbruch ^f , n (%)	k. A.	k. A.
<p>a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientinnen und Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b: beinhaltet die Kategorien amerikanische Indianer oder Eingeborene Alaskas, Afroamerikaner, Eingeborene Hawaiianer oder pazifische Insulaner</p> <p>c: einschließlich der Türkei</p> <p>d: Ein Test zur Bestimmung des jeweiligen Mutationsstatus war keine zwingende Voraussetzung für einen Einschluss in die Studie.</p> <p>e: Datenschnitt vom 08.05.2015: Therapieabbruch im Atezolizumab-Arm 118 (81,9%), Docetaxel-Arm 134 (93,7%). Prozentangaben: eigene Berechnung.</p> <p>f: Datenschnitt vom 08.05.2015, Studienabbruch (einschließlich Todesfälle, Abbruch durch Patienten, Lost-to-Follow-up): Atezolizumab-Arm 84 (58,3%), Docetaxel-Arm 106 (74,1%).</p> <p>ALK: anaplastische Lymphom-Kinase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; IC: Immunzelle; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; SD: Standardabweichung; TC: Tumorzelle; vs.: versus; w: weiblich</p>		

Tabelle 5: Ergebnisse der POPLAR-Studie zum Datenschnitt 07.04.2017

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Atezolizumab		Docetaxel		Atezolizumab vs. Docetaxel
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
POPLAR					
Mortalität					
Gesamtüberleben	144	12,6 [9,7; 16,2] 115 (70,9)	143	9,7 [8,6; 12,0] 119 (83,2)	0,76 [0,58; 0,999]; 0,046
Morbidität					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen) – Zeit bis zur Verschlechterung^b					
Übelkeit und Erbrechen	138	8,3 [4,1; 20,8] 60 (43,5)	132	3,6 [2,9; 5,4] 57 (43,2)	0,63 [0,43; 0,94]; 0,029
Diarrhoe	139	11,8 [4,2; n. b.] 54 (38,8)	130	3,7 [3,1; n. b.] 50 (38,5)	0,74 [0,49; 1,11]; 0,145
Appetitverlust	138	2,2 [1,5; 5,6] 78 (56,5)	132	3,8 [2,2; 7,2] 58 (43,9)	1,19 [0,83; 1,70]; 0,351
Dyspnoe	139	3,7 [2,2; 6,2] 76 (54,7)	132	3,0 [2,8; 4,9] 58 (43,9)	0,89 [0,61; 1,30] 0,554
Fatigue	139	2,1 [1,5; 3,0] 91 (65,5)	132	1,5 [1,4; 2,1] 87 (65,9)	0,75 [0,54; 1,04]; 0,084
Schlaflosigkeit	138	6,9 [3,0; 15,5] 62 (44,9)	131	7,5 [2,9; n. e.] 51 (38,9)	0,86 [0,58; 1,28]; 0,461
Schmerzen	139	2,1 [1,4; 3,8] 93 (66,9)	132	2,1 [1,5; 3,6] 74 (56,1)	0,95 [0,69; 1,33]; 0,777
Obstipation	138	5,1 [3,0; n. e.] 61 (44,2)	132	3,6 [2,1; 7,1] 60 (45,5)	0,74 [0,51; 1,09]; 0,125
Symptomatik (EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen) – Zeit bis zur Verschlechterung^b					
Bluthusten	134	n. e. [25,8; n. b.] 23 (17,2)	122	n. e. [13,0; n. b.] 20 (16,4)	0,73 [0,38; 1,41]; 0,350
Schmerzen (Brust)	133	10,5 [6,2; n. b.] 51 (38,3)	122	7,5 [5,4; 17,2] 39 (32,0)	0,78 [0,49; 1,22]; 0,273
Mundschmerzen	134	14,1 [11,1; 29,8] 46 (34,3)	123	2,9 [2,4; 6,9] 54 (43,9)	0,40 [0,25; 0,63]; < 0,001
Schluckbeschwerden	134	18,0 [11,2; n. b.] 43 (32,1)	123	n. b. (7,2; n. b.) 31 (25,2)	0,83 [0,50; 1,37]; 0,454
periphere Neuropathie	134	16,6 [9,9; n. b.] 45 (33,6)	123	2,9 [2,1; 4,4] 57 (46,3)	0,38 [0,25; 0,59]; < 0,001
Alopezie	130	n. e. [n. b.; n. b.] 25 (19,2)	123	0,8 [0,8; 0,9] 97 (78,9)	0,04 [0,02; 0,08]; < 0,001

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Ergebnisse der POPLAR-Studie zum Datenschnitt 07.04.2017 (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Atezolizumab		Docetaxel		Atezolizumab vs. Docetaxel
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
POPLAR					
Symptomatik (EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen) – Zeit bis zur Verschlechterung^b					
Dyspnoe	134	2,1 [1,4; 2,9] 89 (66,4)	123	2,2 [1,5; 2,8] 74 (60,2)	1,00 [0,72; 1,39]; 0,994
Husten	134	3,7 [3,4; 9,7] 69 (51,5)	122	3,8 [2,3; n.b.] 47 (38,5)	0,98 [0,65; 1,47]; 0,927
Schmerzen [Arm/Schulter]	134	10,4 [4,2; 14,7] 59 (44,0)	121	7,5 [3,6; n.b.] 40 (33,1)	1,01 [0,65; 1,57]; 0,965
Schmerzen [andere]	132	3,6 [2,9; 6,3] 75 (56,8)	118	3,5 [2,8; 4,9] 57 (48,3)	0,76 [0,52; 1,12]; 0,171
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Zeit bis zur Verschlechterung^b					
körperliche Funktion	139	2,8 [2,1; 4,9] 84 (60,4)	132	3,1 [2,2; 3,7] 65 (49,2)	1,05 [0,74; 1,50]; 0,765
emotionale Funktion	139	9,1 [3,7; 18,8] 64 (46,0)	130	15,8 [4,9; n.b.] 41 (31,5)	1,18 [0,78; 1,80] 0,431
kognitive Funktion	139	3,5 [2,2; 6,9] 73 52,5	130	2,9 [2,1; 3,8] 63 (48,5)	0,92 [0,65; 1,32]; 0,666
soziale Funktion	139	3,7 [2,2; 8,3] 72 (51,8)	130	2,9 [1,5; 4,9] 68 (52,3)	0,73 [0,51; 1,04]; 0,080
globaler Gesundheitsstatus	139	2,1 [1,6; 3,5] 89 (64,0)	129	3,5 [2,1; 5,4] 58 45,0	1,19 [0,83; 1,69]; 0,340
Rollenfunktion	139	1,5 [1,4; 2,4] 88 (63,3)	131	1,6 [1,4; 2,3] 79 (60,3)	0,87 [0,63; 1,21]; 0,414
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)	142	k. A. 136 (95,8)	135	k. A. 130 (96,3)	-
SUE	142	k. A. 52 (36,6)	135	k. A. 46 (34,1)	0,82 [0,55; 1,23] 0,340 ^c
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	142	k. A. 67 (47,2)	135	k. A. 76 (56,3)	0,49 [0,35; 0,70] < 0,001
Abbruch wegen UE	142	12 (8,5)	135	30 (22,2)	RR: 0,38 [0,20; 0,71]; 0,001 ^d

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Ergebnisse der POPLAR-Studie zum Datenschnitt 07.04.2017 (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Atezolizumab		Docetaxel		Atezolizumab vs. Docetaxel
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
POPLAR					
Spezifische UE					
Alopezie	142	k. A 3 (2,1)	135	k. A 52 (38,5)	0,04 [0,01; 0,12] <0,001
Immunvermittelte UE	keine verwertbaren Daten				
Immunvermittelte SUE	keine verwertbaren Daten				
Immunvermittelte schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	keine verwertbaren Daten				
Pneumonie (PT) als SUE	keine verwertbaren Daten				
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) als SUE	keine verwertbaren Daten				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	keine verwertbaren Daten				
- darin enthalten: febrile Neutropenie (PT) als schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	keine verwertbaren Daten				
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC) als schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	keine verwertbaren Daten				
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) als schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	keine verwertbaren Daten				

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Ergebnisse der POPLAR-Studie zum Datenschnitt 07.04.2017 (Fortsetzung)

<p>a: Effekt, KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test; sofern nicht anders gekennzeichnet jeweils stratifiziert nach PD-L1-Status, Anzahl der Chemotherapien (1 vs. 2) und Histologie (platteneithel vs. nicht platteneithel)</p> <p>b: Zeit bis zur Verschlechterung ist operationalisiert als die Zeit bis zur 1. Zunahme des jeweiligen Scores vom Ausgangswert um mindestens 10 Punkte. Um als Verschlechterung gewertet zu werden, musste der Anstieg des Scores entweder über mindestens 2 aufeinanderfolgende Zyklen bestehen oder einem initialen Anstieg folgte das Versterben der Patientin oder des Patienten innerhalb von 3 Wochen.</p> <p>c: Effekt, KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils unstratifiziert</p> <p>d: Eigene Berechnung von Effekt RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [8]).</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire Lungenkrebs 13; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>
--

Tabelle 6: Subgruppen (Zeit bis zum Ereignis) – Ergebnisse der POPLAR-Studie zum Datenschnitt 07.04.2017 für Endpunkte bzw. Merkmale, für die in der OAK-Studie eine relevante Effektmodifikation vorliegt

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Atezolizumab		Docetaxel		Atezolizumab vs. Docetaxel	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]	p-Wert
POPLAR						
Mortalität						
Gesamtüberleben						
PD-L1 Status						
TC3 oder IC3	24	19,9 [9,8; 41,6] 16 (66,7)	23	11,1 [6,7; 14,4] 19 (82,6)	0,52 [0,26; 1,03]	0,057
TC0/1/2 und IC0/1/2	120	11,1 [9,0; 14,8] 99 (82,5)	120	9,4 [8,3; 11,9] 100 (83,3)	0,80 [0,60; 1,06]	0,113
Morbidität						
Symptomatik EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Zeit bis zur Verschlechterung						
Diarrhoe						
PD-L1 Status						
TC3 oder IC3	23	25,6 [3,7; n.b.] 11 (47,8)	22	3,6 [2,2; 4,1] 10 (45,5)	0,36 [0,13; 1,03]	0,049
TC0/1/2 und IC0/1/2	116	11,8 [4,1; n.b.] 43 (37,1)	108	4,7 [3,1; n.b.] 40 (37,0)	0,75 [0,48; 1,17]	0,200
Appetitverlust						
PD-L1 Status						
TC3 oder IC3	23	8,0 [2,8; n.b.] 11 (47,8)	22	3,8 [0,9; n.b.] 12 (54,5)	0,55 [0,23; 1,31]	0,174
TC0/1/2 und IC0/1/2	115	2,1 [1,4; 3,3] 67 (58,3)	110	3,7 [2,2; 15,3] 46 (41,8)	1,39 [0,95; 2,05]	0,090
Nebenwirkungen						
SUE						
PD-L1 Status						
TC3 oder IC3	22	k. A. 5 (22,7)	23	k. A. 10 (43,5)	0,31 [0,10; 0,94]	0,030
TC0/1/2 und IC0/1/2	120	k. A. 47 (39,2)	112	k. A. 36 (32,1)	0,98 [0,63; 1,53]	0,934
EORTC-QLQ-LC13: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; IC: Immunzelle; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; TC: Tumorzelle; vs.: versus						